INDUSTRIELLE

PCT/FR 2004/00 0180 5 FEV. 2004

REQU. 2 6 AVR. 2004

**OMPI** PCT

# 1015 1125 HA BREVET NVENTION

### **CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

> 3 D JAN. 2004 Fait à Paris, le -

> > Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle Le Chef du Département des brevets

> > > Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

**DOCUMENT DE PRIORITÉ** 

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS CONFORMÉMENT À LA RÈGLE 17.1.a) OU b)

SIEGE 26 bis, rue de Saint Petersbourg 75800 PARIS cedex 08 Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04 Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23 www.inpi.fr







26 bis, nue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08 Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécople : 33 (1) 42 94 86 54

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

•	[a. ] \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	Cet imprime est a rempiir lisiblement a l'encre noire		
REMISE OF FECES AND DATE 75 INPI P		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE		
MEO	0300853	CABINET PLASSERAUD		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'I		84, rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09		
date de dépôt attribuée Par l'inpi	Z I JAN. C	2003		
Vos références po (facultatif) BFF02				
Confirmation d'un	dépôt par télécopie	N° attribué par l'INPI à la télécopie		
2 NATURE DE L	GENERAL SERVICE SERVIC	Cochez l'une des/4 cases sulvantes		
Demande de br		X		
Demande de ce	ertificat d'utilité			
Demande divisi	onnaire	□		
	Demande de brevet initiale .	.N° . Date		
	ade de certificat d'utilité initiale	N° Date		
	d'une demande de n Demande de brevel initiale	N° Date 111111		
TITRE DE L'IN	IVENTION (200 caractères ou	espaces maximum)		
IMPLANT INJECTABLE A BASE DE CERAMIQUE POUR LE COMBLEMENT DE RIDES, DEPRESSIONS CUTANEES ET CICATRICES, ET SA PREPARATION				
		······································		
4 DÉCLARATIO	N DE PRIORITÉ	Pays ou organisation		
1	DU BÉNÉFICE DE	Date N°		
	DÉPÔT D'UNE	Pays ou organisation Date		
	NTÉRIEURE FRANÇAISE	Pays ou organisation		
		Date N° S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		Personne morale X Personne physique		
Nom ou dénomination sociale		ASIUS		
Prénoms	<u></u>	Jérôme .		
Forme juridique				
N° SIREN				
Code APE-NAF				
Domicile	Rue	Le mas neuf - Les campagnes - Route de Saint Aunès		
ou siège	Code postal et ville	[3,4,1,3,0] MAUGUIO		
5,080	Pays	FRANCE .		
Nationalité		Française		
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)				
		S'il -y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		









# REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 2/2

		Béservé à l'INPI			
REMISE PS PECELAN 2003					
75 INPI PARIS		·······			
LIEU		0300853		ļ.	
Nº D'ENREGIS	TREMENT				OB 540 W / 210502
	TRIBUÉ PAR L'II	and the second of the second o	AND \$ 70 元 10 元	HOLOGO POPENTANIA	
6 MAN	IDATAIRE (	(sil y a lieu)	A SHEET SHEET		Andrews in the state of the sta
Nom					
Prén	om				
Cabi	net ou Soci	iété	CABINET PLAS	SERAUD	
N°d	le pouvoir p	permanent et/ou			
de li	en contract	tuel			
		Rue	84, rue d'Amste	erdam	
		Nue			
Adre	esse	Code postal et ville	17 15 10 10 19 P	ARIS	
1	Ì	Pays		•	
N°	de téléphor	ne (facultatif)			
N°	de télécopi	e (facultatif)			
Adr	resse électr	onique (facultatif)			manage of the state of the stat
ITE IN	VENTEUR	(S)	Les inventeurs	sont nécessairement des pe	rsomies physiques
		urs et les inventeurs	☐ Oui		n ( ) dissertantel
Les	s demanuei nt les mêmi	es personnes	M Non: Dan	is ce cas remplir le formulai	re de Désignation d'inventeur(s)
9		ERECHERCHE	Uniquement p	ur une demande de brevet	y compris division et transformation)
iii , ii.	IPPORT DE	Établissement immédia		N. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1. 1.	
		ou établissement différe	] [=5		1/ 21
			Uniquement po	ur les personnes physiques ef	fectuant elles-mêmes leur propre dépôt
Pa	siement éch	nelonné de la redevance	∐ Oui		
	•	(en deux versements)	Non		
[63] pr	ÉDUCTION	LU TAUX	Uniquement p	our les personnes physique	S
	ES REDEV		1	. In manufact foic pour cotto ir	wention (1017are un avis de non-inspossion)
	<b></b>		Obtenue ar	térieurement à ce dépôt pour de	cette invention (joindre une copie de la
			décision d'adm	ission à l'assistance gratuite ou in	auquer su rejerence). Ad
	Ś	MINOLEOTIDES		case si la description contient u	ne liste de séquences
100 S	EQUENCE	S DE NUCLEOTIDES CIDES AMINÉS	Cochez la	ease si la description contient d	10.10.00
		lectronique de données est jo	int 🔲		
		on de conformité de la liste d		•	
1 _	£	cur cumport papier avec le	. 1		
s	upport élec	tronique de données est join	te		
S	i vous ave	z utilisé l'imprimé «Suite»	,		
i	ndiquez le	nombre de pages Jointes			VISA DE LA PRÉFECTURE
<b>161</b> 9	SIGNATUR	E DU DEMANDEUR			QU DE L'INPI
17	OU DU MA	INDATAIRE	_		
	(Nom et q	ualité du signataire)			MME BLANCANEAUX
Clarisse DORESSAMY				7	
CABINET PLASSERAUD CPI n° 02-0600			<i></i>	•	
1	CPIT	02-0000			A Second Second

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

# IMPLANT INJECTABLE À BASE DE CERAMIQUE POUR LE COMBLEMENT DE RIDES, DEPRESSIONS CUTANEES ET CICATRICES, ET SA PREPARATION

- L'invention concerne un implant injectable par 5 voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux, destiné à être utilisé chez l'homme ou l'animal chirurgie réparatrice ou plastique ou en dermatologie le comblement des rides, esthétique pour compris 10 dépressions cutanées, et cicatrices, У comblement des défects cutanés secondaires à la prise d'un traitement pouvant entraîner une lipodystrophie se caractérisant le plus souvent par lipoatrophie une faciale.
- Jusqu'à ce jour, un certain nombre de produits ont été utilisés. Chaque produit présente des avantages et des inconvénients.

20

25

30

- Les huiles de silicone interdites en injections étaient faciles à utiliser. Cependant, il a été constaté, après injection, la migration de gouttelettes de silicone dans les tissus situés en dessous du point d'injection, par simple gravité. La silicone mal utilisée ou utilisée en grande quantité a été la cause de siliconeme, et même de réactions allergiques tardives. La silicone n'est pas biodégradable.
  - La pâte de Téflon® est une suspension de microparticules de polytetrafluoréthylène (diamètre de 10 à 100  $\mu$ m,) dans de la glycérine. Ce produit, dans de nombreux cas, a provoqué des infections séreuses sévères et chroniques et a du être retiré au bout de quelques mois des tissus dermiques et sous dermiques pour la plupart des patients. Il a été également prouvé que des



petites microparticules de polytetrafluoréthylène ont été retrouvées dans le foie.

- Les suspensions de collagène ont été très largement utilisées dans les dix dernières années. Très 5 longtemps, le collagène est resté leader indications car il était quasiment le seul produit utilisé et bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement du vieillissement cutané. Il a été noté quelques cas de réactions allergiques chez environ 3% des patients. La résorption du collagène se 10 situe en moyenne chez la plupart des patients entre 3 et 5 mois, ce qui nécessite plusieurs injections par an afin d'avoir une certaine efficacité. Il est enfin à noter que le collagène est d'origine bovine.
- o Les prélèvements biologiques du patient luimême. L'idée était certes intéressante, mais l'expérience clinique a montré l'échec de la réimplantation des cellules graisseuses qui sont absorbées et disparaissent en quelques semaines. Un autre système consistait à 20 ajouter du plasma du patient dans une gélatine de collagène d'origines bovine et porcine. Les résultats sont encore plus décevants et le produit est d'origine animale.
- · L'acide hyaluronique utilisé dans la plupart des 25 formes pharmaceutiques ou dans la plupart des dispositifs médicaux se présente sous la forme d'un hyaluronate de sodium. Il est très utilisé grâce à sa facilité d'injection et sa sécurité d'emploi, présente une bonne alternative de par sa biocompatibilité et son absence de toxicité. Ces gels de hyaluronate de 30 sodium sont par ailleurs largement utilisés en chirurgie oculaire. Cependant, leur biorésorbabilité rapide

(variant typiquement entre 4 et 6 mois) peut décevoir certains utilisateurs dans le domaine du comblement des rides ou dépressions cutanées, car les injections doivent être répétées à intervalles proches et réguliers.

• Les bioplastiques sont des microparticules de silicone polymérisées (diamètre 70 à 140  $\mu$ ) dispersées dans de la polyvinylpyrrolidone. On a pu noter des réactions de rejet.

5

25

30

- polyméthylméthacrylate microsphères de Les (PMMA) de diamètre 20 à 40  $\mu$  en suspension soit dans une 10 solution gélatine, soit dans une solution de collagène, soit dans une solution d'acide hyaluronique. Le...PMMA n'est pas biodégradable, bien que largement utilisé dans le domaine de l'ophtalmologie sous forme d'implant intra-oculaire. Dans le domaine de la dermato-15 esthétique, on ne dispose pas d'un recul suffisant pour savoir ce que cet implant donne après cinq ou six ans d'implantation intradermique. Par ailleurs, lorsque le vecteur est une solution de collagène (d'origine bovine), on a pu épertorier 3% de cas d'allergie. 20
  - Les microparticules d'acide poly-lactique (PLA) de forme polymorphe et de diamètre de 40 à 63 μm en suspension dans de la carmellose sodique. Le produit commercialisé sous le nom de NEWFILL représente un progrès intéressant dans la mesure où il permet une efficacité de traitement dans une durée assez longue en limitant les séances d'injection. Le polymère utilisé est un L PLA 100 (forme cristalline du PLA 100 % lévogyre) impliquant une cinétique de résorption extrêmement lente (au delà de 5 ans). On peut cependant redouter la persistance de cristaux de PLA dans les tissus pouvant, dans certains cas, entraîner à long terme des réactions

inflammatoires chroniques lors d'injections itératives. L'utilisation de CMC (dérivé cellulosique) peut d'une part être à l'origine de réactions allergiques, et d'autre part l'organisme ne possède pas de système enzymatique capables de dégrader la cellulose. De plus, une reconstitution extemporanée, une agitation énergique pour homogénéisation avant son utilisation, la mauvaise seringabilité du produit, limitent son utilisation et rebutent un grand nombre d'utilisateurs. On commence à répertorier des cas de granulomes à deux ans ainsi que des nodules kystiques nécessitant dans la plupart des cas une exérèse.

10

15

Le but de la présente invention est de remédier aux inconvénients des produits connus existants sur le marché, et en particulier l'utilisation de produits d'origine animale et plus particulièrement bovine, l'obligation d'injection régulières (tous les quelques mois), la manifestation de réactions allergiques, et la difficulté d'une injection simple à opérer.

Pour cela, l'invention fait appel à un composé de céramique résorbable choisi pour son innocuité et déjà utilisé largement dans le domaine médical, plus particulièrement dans le domaine des implants de tissus osseux.

On connaît déjà la famille de brevets et/ou demandes de brevet dont le brevet EP-B1-0.627.899, qui décrit une composition d'implant injectable comprenant une matrice céramique biocompatible présente dans un support fluide pharmaceutiquement acceptable choisi dans le groupe consistant en un milieu aqueux tamponné, des polymères organiques biocompatibles qui se dissiperont à partir d'un site d'injection dans un tissu, et leurs

mélanges, dans laquelle la matrice céramique comprend des particules ayant une distribution des dimensions comprise dans l'intervalle de 50  $\mu$ m à 250  $\mu$ m. L'implant dudit fibreuses, cavités combler les â vise brevet principalement à proximité de tissu osseux ou de tissu dur. S'il est mentionné que l'implant décrit peut être injecté dans des tissus mous, avec des aiguilles de gauge supérieure à 20, de préférence supérieure à 22, il est par contre (et contradictoirement) aussi indiqué que de préférence, cette injection qui doit aider la croissance 10 de tissus doit se faire avec une aiguille de gauge de 20 ou moins, et auprès d'os ou de cartilage dans le but d'une réparation nasale ou d'une réparation de sphincter. D'autre part, il est bien spécifié que la taille des céramiques, de 50  $\mu$ m à 250  $\mu$ m, de préférence de 100  $\mu$ m à 15 200  $\mu$ m, doit permettre l'injection par des aiguilles fines. Au dessous d'une taille de 50  $\mu$ m, il est indiqué que les particules de céramique auront l'inconvénient d'être soumises à un phagocytage trop important. desssus de 200  $\mu$ m, il est indiqué que les particules 20 seront trop difficilement injectables. Dans l'exemple de analysés, et injectés, implants réalisation, les mélangée l'hydroxyapatite (AH) de comprennent collagène. Ils présentent tous un début de calcification. Aucun exemple ne comprend de la céramique seule. En effet 25 il est bien précisé dans le préambule du brevet que le collagène agit pour les comblements sous la surface de la les particules de céramique tandis que destinées aux réparations à proximité des os présence de collagène n'est cartilages. Or la 30 souhaité, ainsi qu'il a été explicité plus haut.

L'implant injectable implantable selon l'invention pallie les inconvénients de l'art antérieur. Il permet en particulier de combler les rides, ridules, citatrices ou dépressions cutanées par un produit simple et efficace, à biorésorbabilité pratiquement totale.

5

10

15

20

25

L'invention concerne donc un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux, comprenant des microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans au moins un fluide vecteur, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45  $\mu m$ .

Par implant, on entend selon l'invention aussi bien une composition destinée à être implantée qu'une composition qui a été implantée dans le corps humain ou animal. Par fluide vecteur, on entend selon l'invention un composé qui véhicule le composé de céramique, et qui est sous forme fluide. Le terme fluide comprend ici aussi un gel par exemple viscoélastique. On entend par gel une structure physique tridimensionnelle ayant des propriétés viscosifiantes, rhéologiques et thixotropiques. Par tissu entend un espace sous-cutané de nature essentiellement fibreuse, et apte à être rempli par des fibres. Par sous-cutanée on entend hypodermique, donc le derme. Par intradermique entend l'épaisseur du derme. Par en suspension, on entend l'état d'une poudre dispersée dans un fluide et non soluble dans ledit fluide.

De préférence, l'implant selon l'invention consiste essentiellement en au moins un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le 30 tissu fibreux, comprenant des microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans

au moins un fluide vecteur, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45  $\mu m$ . De façon encore plus préférée, l'implant selon l'invention consiste en au un implant injectable par voie sous-cutanée ou moins intradermique dans le tissu fibreux, comprenant microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans au moins un fluide vecteur, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45  $\mu$ m.

La taille des microparticules est une taille tamisage (typiquement par moyenne, mesurée par méthode par aspiration et vibration à l'aide de tamis normalisé selon l'AFNOR) ou par granulométrie laser. Les approximativement sont d'erreurs pourcentages généralement de l'ordre d'environ 10% par tamisage et 15 d'environ 2% par granulométrie laser. De préférence, les microparticules ont généralement une taille comprise entre 10 et 45  $\mu$ m. De façon encore plus préférée, les microparticules ont une taille de 15 à 40  $\mu m$ .

10

20

25

30

Toute forme de microparticules entre dans le cadre les variante, une de la présente invention. Selon sensiblement des peuvent être microparticules microsphères.

Selon l'invention, on entend par microparticules des microparticules enrobées ou non par un excipient biocompatible et connu de l'homme du métier.

préféré réalisation de un mode Dans l'invention, les microparticules de composé de céramique pratiquement (ou résorbables généralement sont résorbables), une fois l'implantation effectuée dans le 36 mois, dans un délai de à 2 fibreux, tissu préférence de 3 à 24 mois, et de façon encore plus préférée de 4 à 18 mois. On parle alors de céramique résorbable. Bien entendu le fluide vecteur est choisi tel qu'il soit compatible avec les propriétés de résorbabilité du composé de céramique. Dans tous les cas on veillera généralement, selon l'invention, à éviter les vecteurs d'origine animale tel que le collagène bovin.

Ainsi, selon l'invention, les microparticules de céramique résorbables sont une matière ni organique ni métallique ayant généralement subi un traitement cuisson. L'implantation de l'implant injectable dans l'organisme а essentiellement pour but de apparaître un tissu de nouvelles fibres de collagène, apparition généralement qualifiée de néo-collagénèse, responsable du comblement de la ridule ou dépression cutanée. La démarche suivie est de démarrer le mécanisme, c'est-à-dire la synthèse nouvelles fibres de collagène, mais sans pour autant que l'implant subsiste trop longtemps dans l'organisme. En effet, tout corps étranger implanté induit une réaction inflammatoire à corps étranger non spécifique qui dans cette indication est recherchée à moyen terme. Le choix composé de céramique présentant une durée résorbabilité telle définie ci-dessus que permet avantageusement d'allier le maximum d'efficacité avec un minimum de risques.

10

15

20

25

30

En effet, aucun implant non résorbable paraît généralement souhaitable. Ainsi, avantageusement selon l'invention, le composé de céramique qui constitue une phase minérale se dégrade ou se solubilise pratiquement totalement après injection sous-cutanée ou intradermique puis est pratiquement totalement éliminé de l'organisme par les processus naturels.

En outre, l'implant selon l'invention allie avantageusement la commodité d'emploi, la seringabilité du produit, la résorbabilité en un temps contrôlé du vecteur comme du composé de céramique, l'absence d'allergénicité du produit (par absence de composé d'origine animale), qui rend tout test préalable inutile.

5

10

15

20

25

30

Selon l'invention, le composé de céramique comporte généralement une surface spécifique de 0,5 m $^2$ /g à 100 m $^2$ /g, de préférence de 2 m $^2$ /g à 27 m $^2$ /g. La surface spécifique est généralement mesurée par la méthode BET.

Selon l'invention, le composé de céramique comprend généralement au moins un sel de calcium choisi dans le groupe formé par les phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de calcium.

De préférence, le composé de céramique comprend au moins un phosphate de calcium.

Dans un mode de réalisation particulièrement préféré, ledit composé de céramique comprend au moins un élément choisi dans le groupe formé par l'hydroxyapatite (HAP), le phosphate tricalcique (βPTC) et les produits biphasés (BPC) qui comprennent de l'HAP et du βPTC en proportion variable.

formule générale de (HAP), L'hydroxyapatite  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  est le plus proche des cristaux d'apatite (1,67)Ca/P atomique rapport biologique. Le généralement inférieur à celui de l'os. Le phosphate tricalcique ( $\beta$  PTC) est de formule  $Ca_3(PO_4)_2$ . Le rapport Ca/P est généralement de 1,5. Les produits biphasés (BPC) associent dans un rapport variable de l'HAP et du  $\beta$ PTC. Il est à noter que la préparation de ces produits fait nombreuses variables intervenir de généralement conditionnent leur comportement biologique : composition

élémentaire, nature des phases minérales, micro macroporosité, présence d'impuretés.

Dans ce mode de réalisation particulièrement préféré selon l'invention, le composé de céramique selon l'invention est bioactif, et a donc des chimiques avec les tissus vivants. Après implantation par injection, le composé est généralement le siège d'une dissolution extracellulaire d'une et dégradation d'origine cellulaire, dépendant de la structure chimique (HAP, βPTC, BCP) physique (pores du matériau), et de 10 l'environnement du matériau. Les fluides biologiques, le fluide vecteur, occupant les micropores composé de céramique s'enrichissent en calcium. La résorption de l'implant selon l'invention généralement pas être trop rapide pour permettre une 15 réaction inflammatoire à corps étranger non spécifique responsable de la synthèse de nouvelle fibres collagène. L'HAP est très peu soluble et son taux de dégradation est généralement très bas in vivo, mais varie en fonction du pH. Le  $\beta$ PTC est beaucoup plus soluble et 20 présente généralement une dégradation in vivo importante. Les produits biphasés ont des propriétés qui varient en fonction de rapport entre HAP et \$PTC. Le résultat de l'implantation dépend donc le plus souvent cinétique de colonisation et de résorption, qui généralement conditionnée par les caractères chimiques et physico-chimiques de l'implant injectable selon l'invention ; avantageusement, ces critères sont contrôlés grâce à la nature de l'implant selon l'invention.

25

30

Le fluide vecteur présente généralement une résorbabilité limitée, typiquement d'environ un à environ quatre mois.

De préférence, le fluide vecteur est un gel 5 biocompatible.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, le fluide vecteur comprend au moins un élément choisi dans le groupe formé par les dérivés cellulosiques tels que CMC (Carboxy Méthyl Cellulose), HPMC (Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose), HPC (Hydroxy Propyl Cellulose) et les glycosaminoglycanes tel que le hyaluronate de sodium. De préférence le fluide vecteur est un gel comprenant au moins un élément choisi dans la famille des glycosaminoglycanes tel que l'acide hyaluronique ou un de ses sels, plus ou moins visqueux.

10

15

20

25

30

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, le fluide vecteur comprend de l'acide hyaluronique de masse moléculaire supérieure à un million de daltons, de préférence de un million à cinq millions de daltons.

L'implant selon l'invention se présente sous la forme de microparticules, éventuellement sous forme de microsphères, en suspension dans un fluide vecteur véhiculant lesdites microparticules. Ces microparticules 10 μm, doivent avoir un diamètre supérieur d'éviter une phagocytose rapide ou immédiate par les macrophages. Elles doivent avoir un diamètre inférieur à 45  $\mu$ m, de façon à pouvoir être injectées par une aiguille à gauge 25 gauge (typiquement de fine Avantageusement et selon l'invention, le fluide vecteur est choisi pour présenter une viscosité intrinsèque suffisante pour être injecté à travers une aiguille de gauge 25 à 30, par exemple de 1500 à 4000 m³/kg à 25°C, et pour maintenir de façon homogène la phase minérale qu'est le composé de céramique en suspension dans la phase fluide qu'est le fluide vecteur.

5 Le composé de céramique selon l'invention peut être préparé selon tout procédé connu de l'homme du métier. Deux types de procédés peuvent être distingués, que le composé de céramique est d'origine synthétique ou naturelle (biologique). La préparation du premier type de procédé, pour le composé de céramique 10 d'origine synthétique, est telle que décrite ci-après. Les produits de base sont préparés par synthèse chimique et se présentent sous forme de poudre. La mise en forme pour l'utilisation en injection sous-cutanée 15 intradermique (porosité et forme) nécessite différentes opérations après calcination, à température généralement inférieure à 900°C. Ainsi, la poudre peut être compactée sous pression puis chauffée, à température généralement de 1100 à 1500°C, ce qui produit au moins partiellement 20 un frittage des constituants de la poudre. Il y a alors desdits constituants, puis agglomération de microcristaux qui se forment au refroidissement restent soudés. Les interstices entre ces microcristaux déterminent une microporosité, c'est-à-dire une taille de 25 microparticules au moins partiellement de généralement inférieure à 5  $\mu \mathrm{m}$ . La microporosité dépend à la fois de la pression et de la température. L'addition à la poudre par exemple de billes de naphtalène peut avantageusement créer une macroporosité, c'est-à-dire une 30 taille de microparticules au moins partiellement supérieure généralement à 100 μm. Le diamètre des

macropores est déterminé par le diamètre desdites billes, qui se subliment à haute température.

En ce qui concerne la préparation du second type de procédé, pour le composé de céramique d'origine naturelle, elle est généralement telle que explicité cidessus pour le premier type de préparation, c'est-à-dire selon un traitement thermique identique, mais à partir de structures biologiques le plus souvent phospho-calciques poreuses pré-existantes (corail, os). Ledit traitement thermique détruit les éléments organiques et provoque une céramisation de la trame phospho-calcique.

10

15

20

25

30

La caractérisation physico-chimique du composé de céramique selon l'invention est généralement telle que connue de l'homme du métier. Elle peut être effectuée par analyse élémentaire, par exemple par dosage (du calcium (Ca), du phosphore (P), et du ou des éléments traces,), par recherche du ou des éléments lourds éventuellement présents (pollution) et/ou par détermination du rapport Ca/P. Elle peut être aussi effectuée, en complément ou non de l'analyse élémentaire, par diffraction aux rayons X par exemple par détermination des phases minérales (HAP, βPTC),

Par détermination de la cristallinité (taille, des cristaux), et/ou par recherche de défauts effectuée, aussi être Elle peut cristallins. complément ou non de l'analyse élémentaire et/ou de la diffraction aux rayons X, par spectrométrie infra-rouge, par exemple par détermination de groupes fonctionnels présence d'eau, composants organiques, (carbonates, détermination de ioniques...), par substitutions structure (détermination des états de surfaces, de la micro et macroporosité).

L'invention concerne aussi un procédé de préparation d'un implant injectable selon l'invention, comprenant les étapes suivantes :

- on prépare dans une étape préalable un 5 composé de céramique biocompatible sous forme de microparticules, lesdites microparticules avant une taille de 10 à 45  $\mu$ m, par exemple par synthèse (telle qu'expliquée précédemment) puis broyage et tamisage d'un composé de microparticules de taille supérieure,
- on prépare dans une autre étape, indépendamment de l'étape préalable précédente, une solution d'un fluide vecteur,
  - on introduit ensuite le composé de céramique de l'étape préalable dans le fluide vecteur de l'autre étape, dans une étape finale, de manière à obtenir une suspension essentiellement homogène, typiquement par utilisation d'un moyen d'homogénéisation de type mélangeur.

15

25

Par solution d'un fluide vecteur on entend 20 selon l'invention un mélange d'un fluide vecteur éventuellement dans un solvant, de préférence aqueux.

L'implant injectable selon l'invention peut se présenter sous la forme d'une seringue pré-remplie prête à l'emploi, d'un flacon pré-rempli prêt à l'emploi, ou d'un lyophilisat à reconstituer extemporanément.

L'invention concerne aussi un kit de mise en œuvre extemporanée d'un implant selon l'invention tel qu'il comprend au moins un composé de céramique biocompatible et au moins un fluide vecteur.

Le kit selon l'invention comprend généralement dans une première partie le composé de céramique et dans une seconde partie le vecteur, et permet ainsi lors de son utilisation la reconstitution de l'implant injectable selon l'invention.

L'invention concerne l'utilisation d'un implant injectable selon l'invention pour le comblement des rides, ridules, dépressions cutanées et cicatrices du corps humain ou animal. Une telle utilisation se situe donc principalement dans le domaine de la chirurgie réparatrice ou plastique, ou dans le domaine de la dermatologie esthétique.

10

5

### Exemples

Quelques exemples de compositions d'implants injectables selon l'invention sont donnés ci-après.

hyaluronique de masse moléculaire 1 million de Daltons, avec une concentration comprise entre 0,5 et 4% en volume (préférentiellement entre 1 et 3,5%) dans laquelle on introduit 10%, 5%, 3% ou 2% en volume de phase minérale d'une pureté égale au moins à 95%. La phase minérale est par exemple du βPTC, stérile non pyrogéné, de taille de particules 80-160μm, que l'on a broyée puis tamisée de façon à ne garder qu'une phase de 15-45 μm.

On prépare une solution ou un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 1,5 million de Daltons avec une concentration comprise entre 0,5 et 4% en volume (préférentiellement entre 1 et 3,5%) dans laquelle on introduit 10%, 5%, 3% ou 2% en volume de phase minérale d'une pureté égale au moins à 95%. La phase minérale est par exemple du βPTC, stérile non pyrogéné, de taille de particules 80-160μm, que l'on a broyée puis tamisée de façon à ne garder qu'une phase de 15-45 μm.

On prépare une solution ou un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 2 millions de Daltons avec une concentration comprise entre 0,5 et 4% en volume (préférentiellement entre 1 et 3,5%) dans laquelle on introduit 10%, 5%, 3% ou 2% en volume de phase minérale d'une pureté égale au moins à 95%. La phase minérale est par exemple du βPTC, stérile non pyrogéné, de taille de particules 80-160 $\mu$ m, que l'on a broyée puis tamisée de façon à ne garder qu'une phase de 15-45  $\mu m$ .

5

25

10 On prépare une solution ou un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 2,5 millions de Daltons avec une concentration comprise entre 0,5 et 4% en volume (préférentiellement entre 1 et 3,5%) dans laquelle on introduit 10%, 5%, 3% ou 2% en volume de phase minérale d'une pureté égale au moins à 95%. La phase minérale est 15 par exemple du βPTC, stérile non pyrogéné, de taille de particules 80-160 $\mu$ m, que l'on a broyée puis tamisée de façon à ne garder qu'une phase de 15-45  $\mu m$ .

On prépare une solution ou un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire 3 millions de Daltons 20 avec une concentration comprise entre 0,5 et 4% en volume (préférentiellement entre 1 et 3,5%) dans laquelle on introduit 10%, 5%, 3% ou 2% en volume de phase minérale d'une pureté égale au moins à 95%. La phase minérale est par exemple du βPTC, stérile non pyrogéné, de taille de particules 80-160 $\mu$ m, que l'on a broyée puis tamisée de façon à ne garder qu'une phase de 15-45  $\mu$ m.

#### REVENDICATIONS

- Implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique dans le tissu fibreux, comprenant des microparticules d'au moins un composé de céramique biocompatible en suspension dans au moins un fluide vecteur, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45 μm.
- 2. Implant injectable selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de céramique comporte généralement une surface spécifique de 0,5 m²/g à 100 m²/g, de préférence de 2 m²/g à 27 m²/g.
- 3. Implant injectable selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que les microparticules sont résorbables, une fois l'implantation effectuée dans le tissu fibreux, dans un délai de 2 à 36 mois, de préférence de 3 à 24 mois, et de façon encore plus préférée de 4 à 18 mois.
- 4. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé de céramique comprend au moins un sel de calcium choisi dans le groupe formé par les phosphates de calcium, les sulfates de calcium et les carbonates de calcium.
  - 5. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que ledit composé de céramique comprend au moins un phosphate de calcium.

25

6. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que ledit composé de céramique comprend au moins un élément choisi dans le groupe formé par l'hydroxyapatite (HAP), le phosphate

tricalcique (βPTC) et les produits biphasés (BPC) qui comprennent de l'HAP et du βPTC en proportion variable.

7. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que les microparticules ont une taille comprise entre 10 et  $45~\mu m$ .

5

25

- 8. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les microparticules ont une taille de 15 à 40  $\mu m$ .
- 10 9. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le fluide vecteur comprend au moins un élément choisi groupe formé par les dérivés cellulosiques les glycosaminoglycanes.
- 10. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le fluide vecteur est un gel comprenant au moins un élément choisi dans la famille des glycosaminoglycanes.
- 11. Implant injectable selon la revendication 20 précédente, caractérisé en ce que le fluide vecteur est un gel d'acide hyaluronique ou d'un de ses sels.
  - 12. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que ledit fluide vecteur comprend de l'acide hyaluronique de masse moléculaire supérieure à un million de daltons.
  - 13. Implant injectable selon la revendication précédente, caractérisé en ce que la masse moléculaire de l'acide hyaluronique est de un million à cinq millions de daltons.
- 14. Procédé de préparation d'un implant injectable selon l'une des revendications 1 à 13, comprenant les étapes suivantes :

- on prépare dans une étape préalable un composé de céramique biocompatible sous forme de microparticules, lesdites microparticules ayant une taille de 10 à 45  $\mu$ m,
- on prépare dans une autre étape, indépendamment de l'étape préalable précédente, une solution d'un fluide vecteur,
- on introduit ensuite le composé de céramique de l'étape préalable dans le fluide vecteur de l'autre
   10 étape, dans une étape finale, de manière à obtenir une suspension essentiellement homogène.
  - 15. Implant injectable selon l'une des revendications 1 à 13 se présentant sous la forme d'une seringue pré-remplie prête à l'emploi, d'un flacon pré-rempli prêt à l'emploi, ou d'un lyophilisat à reconstituer.

15

16. Kit de mise en œuvre extemporanée d'un implant injectable selon l'une des revendications l'à 13 comprenant dans une première partie le composé de céramique et dans une seconde partie le fluide vecteur.







#### **DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08 Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

## DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° .4./2.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

		Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire	08 113 @ W / 27060		
	es pour ce dossier (facultatif)	BFF020386 - CDo/MAt . 2	LV		
	STREMENT NATIONAL	0 80 86 5			
	IVENTION (200 caractères ou es				
IMPLANT IN. CUTANEES	IJECTABLE A BASE DE CI ET CICATRICES, ET SA F	ERAMIQUE POUR LE COMBLEMENT DE RIDES, DEPRESSIONS PREPARATION	;		
LE(S) DEMANI	DEUR(S):				
ASIUS Jérôm					
A0100 0610.1	ile				
l					
DESIGNE(NT)	EN TANT QU'INVENTEUR	etes .			
Nom Prénoms		ASIUS			
Prénoms		Jérôme			
Adresse	Rue	Le mas neuf - Les campagnes Route de Saint Aunès			
<b></b>	Code postal et ville	[31411310] MAUGUIO			
	ppartenance (facultatif)				
2 Nom		ASIUS			
Prénoms		Bénédicte			
Adresse	Rue	Le mas neuf - Les campagnes Route de Saint Aunès			
<u> </u>	Code postal et ville	[3,4,1,3,0] MAUGUIO			
	ppartenance (facultatif)				
Nom Def					
Prénoms	<del></del>				
Adresse	Rue				
<u> </u>	Code postal et ville				
	ppartenance (facultatif)				
S'il y a plus	, de trois inventeurs, utilisez pl	lusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nomb	re de pages.		
DATE ET SI DU (DES) D OU DU MAI	signature(s) Demandeur(s)				
Paris, le 27 janvier 2003 Clarisse DORESSAMY (CPI N° 02-0600)					

PCT/FR20**04**/000**180**